

効能・効果、用法・用量の一部変更及び使用上の注意改訂のお知らせ

深在性真菌症治療剤

指定医薬品、
処方せん医薬品

フルコナゾンカプセル 50

指定医薬品、
処方せん医薬品

フルコナゾンカプセル 100

(フルコナゾールカプセル)

指定医薬品、
処方せん医薬品

フルコナゾン静注 100mg

指定医薬品、
処方せん医薬品

フルコナゾン静注 200mg

(フルコナゾール静注液)

販売元 日医工株式会社
富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21
製造販売(輸入)元 マルコ製薬株式会社
愛知県春日井市下条町字寺前 1212 番地

この度、標記製品の「効能・効果」、「用法・用量」の一部変更の申請を行い、承認を取得いたしましたのでご案内申し上げます。

また、併せて「使用上の注意」を自主改訂致します。

改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数が必要ですので、今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいますようお願い申し上げます。

< 改訂内容 > (_____ : 一部変更承認による改訂箇所、 _____ : 削除、 _____ : 自主改訂)

改訂後	現行
【効能・効果】 カンジダ属およびクリプトコッカス属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎	【効能・効果】 カンジダ属、クリプトコッカス属およびアスペルギルス属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎

改 訂 後	現 行																																																			
<p>[フルコナゾンカプセル 50/フルコナゾンカプセル 100]</p> <p>【用法・用量】</p> <p>カンジダ症： 通常、成人にはフルコナゾールとして 50～100mg を 1日1回経口投与する。</p> <p>クリプトコッカス症： 通常、成人にはフルコナゾールとして 50～200mg を 1日1回経口投与する。</p> <p>なお、重症または難治性真菌感染症の場合には、1日量として 400mg まで増量できる。</p> <p>[フルコナゾン静注 100mg/フルコナゾン静注 200mg]</p> <p>【用法・用量】</p> <p>カンジダ症： 通常、成人にはフルコナゾールとして 50～100mg を 1日1回静脈内に投与する。</p> <p>クリプトコッカス症： 通常、成人にはフルコナゾールとして 50～200mg を 1日1回静脈内に投与する。</p> <p>なお、重症または難治性真菌感染症の場合には、1日量として 400mg まで増量できる。</p>	<p>[フルコナゾンカプセル 50/フルコナゾンカプセル 100]</p> <p>【用法・用量】</p> <p>カンジダ症： 通常、成人にはフルコナゾールとして 50～100mg を 1日1回経口投与する。</p> <p>クリプトコッカス症、<u>アスペルギルス症</u>： 通常、成人にはフルコナゾールとして 50～200mg を 1日1回経口投与する。</p> <p>なお、重症または難治性真菌感染症の場合には、1日量として 400mg まで増量できる。</p> <p>[フルコナゾン静注 100mg/フルコナゾン静注 200mg]</p> <p>【用法・用量】</p> <p>カンジダ症： 通常、成人にはフルコナゾールとして 50～100mg を 1日1回静脈内に投与する。</p> <p>クリプトコッカス症、<u>アスペルギルス症</u>： 通常、成人にはフルコナゾールとして 50～200mg を 1日1回静脈内に投与する。</p> <p>なお、重症または難治性真菌感染症の場合には、1日量として 400mg まで増量できる。</p>																																																			
<p>【使用上の注意】</p> <p>3.相互作用</p> <p>(2)併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(略)</td> <td>(現行どおり)</td> <td>(現行どおり)</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン</td> <td>(現行どおり)</td> <td>(現行どおり)</td> </tr> <tr> <td><u>リファブチン</u></td> <td><u>リファブチンの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇の報告があり、リファブチンの作用が増強するおそれがある。</u></td> <td><u>本剤はリファブチンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりリファブチンの血中濃度が上昇することがある。</u></td> </tr> <tr> <td>ニフェジピン</td> <td>(現行どおり)</td> <td>(現行どおり)</td> </tr> <tr> <td>(略)</td> <td>(現行どおり)</td> <td>(現行どおり)</td> </tr> <tr> <td>セレコキシブ</td> <td>セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。</td> <td>本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。</td> </tr> <tr> <td><u>イブプロフェン</u></td> <td><u>イブプロフェンの血中濃度上昇の報告がある。</u></td> <td></td> </tr> <tr> <td>フェンタニル</td> <td>(現行どおり)</td> <td>(現行どおり)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(略)	(現行どおり)	(現行どおり)	リファンピシン	(現行どおり)	(現行どおり)	<u>リファブチン</u>	<u>リファブチンの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇の報告があり、リファブチンの作用が増強するおそれがある。</u>	<u>本剤はリファブチンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりリファブチンの血中濃度が上昇することがある。</u>	ニフェジピン	(現行どおり)	(現行どおり)	(略)	(現行どおり)	(現行どおり)	セレコキシブ	セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	<u>イブプロフェン</u>	<u>イブプロフェンの血中濃度上昇の報告がある。</u>		フェンタニル	(現行どおり)	(現行どおり)	<p>【使用上の注意】</p> <p>3.相互作用</p> <p>(2)併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(略)</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">記載なし</td> </tr> <tr> <td>ニフェジピン</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> <tr> <td>(略)</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> <tr> <td>セレコキシブ</td> <td>セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。</td> <td>本剤はセレコキシブの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりセレコキシブの血中濃度が上昇することがある。</td> </tr> <tr> <td>フェンタニル</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(略)	(略)	(略)	リファンピシン	(略)	(略)	記載なし			ニフェジピン	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	セレコキシブ	セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。	本剤はセレコキシブの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりセレコキシブの血中濃度が上昇することがある。	フェンタニル	(略)	(略)
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																		
(略)	(現行どおり)	(現行どおり)																																																		
リファンピシン	(現行どおり)	(現行どおり)																																																		
<u>リファブチン</u>	<u>リファブチンの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇の報告があり、リファブチンの作用が増強するおそれがある。</u>	<u>本剤はリファブチンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりリファブチンの血中濃度が上昇することがある。</u>																																																		
ニフェジピン	(現行どおり)	(現行どおり)																																																		
(略)	(現行どおり)	(現行どおり)																																																		
セレコキシブ	セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。																																																		
<u>イブプロフェン</u>	<u>イブプロフェンの血中濃度上昇の報告がある。</u>																																																			
フェンタニル	(現行どおり)	(現行どおり)																																																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																		
(略)	(略)	(略)																																																		
リファンピシン	(略)	(略)																																																		
記載なし																																																				
ニフェジピン	(略)	(略)																																																		
(略)	(略)	(略)																																																		
セレコキシブ	セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。	本剤はセレコキシブの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりセレコキシブの血中濃度が上昇することがある。																																																		
フェンタニル	(略)	(略)																																																		

【改訂理由】

1. 承認事項の一部変更承認に伴う改訂

「効能・効果」、「用法・用量」の項

- ・ 現在の科学水準で改めて評価した場合、フルコナゾールのアスペルギルス症に対する臨床的な意義が、以前に比較して極めて低くなっている
- ・ 「深在性真菌症の診断・治療のガイドライン 2007（深在性真菌症のガイドライン作成委員会編）」において、フルコナゾールはアスペルギルスに対して無効であるとされている
- ・ 海外では、本剤はアスペルギルス症の適応を有していない

上記の理由を踏まえまして、効能・効果、用法・用量から、「アスペルギルス属」と「アスペルギルス症」をそれぞれ削除するための承認事項の一部変更申請を行い、このたび厚生労働省の承認を得ました。

2. 自主改訂

1) 「相互作用（併用注意）」の項

リファブチン

ジドブジンによる維持療法を受けているヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者に、フルコナゾールとリファブチンを併用した際、リファブチンの AUC は非併用時と比べて約 80%増加したとの報告があります。これに基づき、リファブチンの添付文書ではフルコナゾールを「併用注意」としています。

このことから本剤においてもリファブチンを「併用注意」として注意喚起することとし、相手薬剤との整合性を取ることにいたしました。

参考文献：Trapnell, C. B. et al. : Ann Intern Med 124(6) : 573 , 1996

イブプロフェン

フルコナゾールとイブプロフェンの併用により、イブプロフェンの血中濃度が上昇したことが報告されています。イブプロフェンの血中濃度上昇は、イブプロフェン濃度依存性の腎、心血管または消化管副作用の発現リスクが高まる可能性があります。

このことから、本剤においてイブプロフェンを「併用注意」として注意喚起することといたしました。

参考文献：Hynninen, V. V. et al. : Antimicrob Agents Chemother 50(6) : 1967 , 2006

次頁以降に改訂後の使用上の注意の全文が記載されていますので併せてご参照ください。

* 改訂の内容につきましては、DSU No.179（2009年5月発行）に掲載の予定です。

<フルコナゾンカプセル 50、フルコナゾンカプセル 100 改訂後の「使用上の注意」全文>

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン（「相互作用」の項参照）
- (2) 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦または妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 腎障害のある患者[血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。]
- (3) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させることがある。]
- (4) 心疾患または電解質異常のある患者[心室頻拍（torsades de pointes を含む）、QT 延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがある（「重大な副作用」の項参照）。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 腎障害のある患者に投与する場合は、投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い、投与量および投与間隔に十分注意すること。
- (2) 本剤の投与に際しては適宜、血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査等を行うことが望ましい。
- (3) 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

3. 相互作用

本剤は、チトクローム P450 2C9、2C19 および 3A4 を阻害する。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアゾラム（ハルシオン等）	トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇、作用の増強および作用時間延長の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
エルゴタミン（カフェルゴット等） ジヒドロエルゴタミン（ジヒデルゴット等）	アゾール系抗真菌剤等の CYP 3A4 を阻害する薬剤とエルゴタミンとの併用により、エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の副作用を起こすおそれがある。	

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	プロトロンビン時間の延長および出血傾向（挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等）の報告がある。	本剤はワルファリンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりワルファリンの血中濃度が上昇することがある。
タクロリムス 水和物 シクロスポリン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。 また、併用により腎障害の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	フェニトインの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はフェニトインの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりフェニトインの血中濃度が上昇することがある。
スルホニル尿素系 血糖降下薬 クロルプロパミド、 グリベンクラミド、 トルブタミド等	スルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度上昇の報告がある。 また、併用により低血糖の報告がある。	本剤はスルホニル尿素系血糖降下薬の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、併用によりスルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度が上昇することがある。
ナテグリニド	ナテグリニドの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇および血中濃度半減期の延長の報告がある。	本剤はナテグリニドの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、併用によりナテグリニドの血中濃度が上昇することがある。
リトナビル	リトナビルの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇の報告がある。	本剤はリトナビルの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりリトナビルの血中濃度が上昇することがある。
サキナビル	サキナビルの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇の報告がある。	本剤はサキナビルの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりサキナビルの血中濃度が上昇することがある。
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はミダゾラムの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりミダゾラムの血中濃度が上昇することがある。
ジアゼパム	ジアゼパムの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇および血中濃度半減期の延長の報告がある。	本剤はジアゼパムの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 および 2C19 を阻害するので、併用によりジアゼパムの代謝が遅れることがある。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
経口避妊薬	エチニルエストラジオール、レボノルゲストレルの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ジドブジン	ジドブジンの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はジドブジンの代謝を阻害するので、ジドブジンの血中濃度が上昇することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン	本剤の血中濃度の低下および血中濃度半減期の減少の報告がある。	リファンピシンは代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を誘導する。その結果、本剤の肝代謝が増加すると考えられる。
<u>リファブチン</u>	<u>リファブチンの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇の報告があり、リファブチンの作用が増強するおそれがある。</u>	本剤はリファブチンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりリファブチンの血中濃度が上昇することがある。
ニフェジピン	ニフェジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。	本剤はニフェジピンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりニフェジピンの血中濃度が上昇することがある。
エブレレノン	エブレレノンの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はエブレレノンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりエブレレノンの血中濃度が上昇することがある。
三酸化ヒ素	QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) を起こすおそれがある。	本剤および三酸化ヒ素は、いずれも QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) を起こすことがある。
フルバスタチン	フルバスタチンの血中濃度が上昇することがある。	本剤はフルバスタチンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりフルバスタチンの血中濃度が上昇することがある。
セレコキシブ	セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
<u>イブプロフェン</u>	<u>イブプロフェンの血中濃度上昇の報告がある。</u>	
フェンタニル	フェンタニルの血中濃度上昇のおそれがある。	本剤はフェンタニルの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりフェンタニルの代謝が遅れることがある。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状（血管浮腫、顔面浮腫、そう痒等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 血液障害：無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少、白血球減少、貧血等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎不全：急性腎不全等の重篤な腎障害が報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 肝障害：黄疸、肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、肝壊死、肝不全等の肝障害が報告されており、これらの症例のうち死亡に至った例も報告されている。これらの発症と 1 日投与量、治療期間、患者の性別・年齢との関連性は明らかではない。本剤による肝障害は通常、投与中止により回復している。投与にあたっては、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 意識障害：錯乱、見当識障害等の意識障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 7) 痙攣：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) 高カリウム血症：高カリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、電解質補正等の適切な処置を行うこと。
- 9) 心室頻拍、QT 延長、不整脈：心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、QT 延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11) 偽膜性大腸炎：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎（初期症状：発熱、腹痛、頻回の下痢）があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度	
	不	明
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇、黄疸	
過敏症 ^{注1)}	発疹	
消化器	嘔気、しゃっくり、食欲不振、下痢、腹部不快感、腹痛、嘔吐、消化不良、鼓腸放屁	
精神・神経系	頭痛、手指のこわばり、めまい	
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇、乏尿	
代謝異常	低カリウム血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖	
血液	好酸球増多、好中球減少	
その他	浮腫、発熱 ^{注1)} 、倦怠感、熱感、脱毛、味覚倒錯	

注1) 発現した場合には投与を中止すること。

5.高齢者への投与

高齢者では、用量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。[本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。]

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[催奇形性を疑う症例報告がある。]

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中に移行することが認められている。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8.過量投与

(1)症状:

1)外国の癌患者での過量投与(フルコナゾール 1200~2000mg/日、経口投与)の症例報告では、フルコナゾール 1600mg/日投与例において、肝機能検査値上昇がみられた。また、2000mg/日投与例において、中枢神経系障害(錯乱、嗜眠、見当識障害、不眠、悪夢、幻覚)、多形性紅斑、悪心・嘔吐、肝機能検査値上昇等がみられたとの報告がある。

2)フルコナゾール 8200mg 経口摂取後、幻覚、妄想行動の症状があらわれ、48時間の経過観察が行われた結果、症状は回復したとの報告がある。(自殺企図例)

(2)処置:1)、2)とも対症療法を行う。フルコナゾールは、大部分が腎から排泄される。3時間の血液透析により、約50%が血清より除去される。

9.適用上の注意

薬剤交付時:PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

-----: 自主改訂

<フルコナゾン静注 100mg、フルコナゾン静注 200mg 改訂後の「使用上の注意」全文>

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)次の薬剤を投与中の患者: トリアゾラム、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン(「相互作用」の項参照)
- (2)本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3)妊婦または妊娠している可能性のある患者(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【使用上の注意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2)腎障害のある患者[血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。]
- (3)肝障害のある患者[肝障害を悪化させることがある。]
- (4)心疾患または電解質異常のある患者[心室頻拍(torsades de pointesを含む)、QT延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがある(「重大な副作用」の項参照)。]

2.重要な基本的注意

- (1)腎障害のある患者に投与する場合は、投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い、投与量および投与間隔に十分注意すること。
- (2)本剤の投与に際しては適宜、血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査等を行うことが望ましい。
- (3)本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

3.相互作用

本剤は、チトクローム P450 2C9、2C19 および 3A4 を

阻害する。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアゾラム (ハルシオン等)	トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇、作用の増強および作用時間延長の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
エルゴタミン (カフェルゴット等) ジヒドロエルゴタミン (ジヒデルゴット等)	アゾール系抗真菌剤等の CYP 3A4 を阻害する薬剤とエルゴタミンとの併用により、エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の副作用を起こすおそれがある。	

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	プロトロンビン時間の延長および出血傾向(挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等)の報告がある。	本剤はワルファリンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりワルファリンの血中濃度が上昇することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス水和物 シクロスポリン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。 また、併用により腎障害の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はフェニトインの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりフェニトインの血中濃度が上昇することがある。
スルホニル尿素系血糖降下薬 クロルプロパミド グリベンクラミド トルブタミド等	スルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度上昇の報告がある。 また、併用により低血糖の報告がある。	本剤はスルホニル尿素系血糖降下薬の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、併用によりスルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度が上昇することがある。
ナテグリニド	ナテグリニドの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇および血中濃度半減期の延長の報告がある。	本剤はナテグリニドの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、併用によりナテグリニドの血中濃度が上昇することがある。
リトナビル	リトナビルの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇の報告がある。	本剤はリトナビルの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりリトナビルの血中濃度が上昇することがある。
サキナビル	サキナビルの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇の報告がある。	本剤はサキナビルの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりサキナビルの血中濃度が上昇することがある。
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はミダゾラムの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりミダゾラムの血中濃度が上昇することがある。
ジアゼパム	ジアゼパムの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇および血中濃度半減期の延長の報告がある。	本剤はジアゼパムの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 および 2C19 を阻害するので、併用によりジアゼパムの代謝が遅れることがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
経口避妊薬	エチニルエストラジオール、レボノルゲストレルの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ジドブジン	ジドブジンの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はジドブジンの代謝を阻害するので、ジドブジンの血中濃度が上昇することがある。
リファンピシン	本剤の血中濃度の低下および血中濃度半減期の減少の報告がある。	リファンピシンは代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を誘導する。その結果、本剤の肝代謝が増加と考えられる。
<u>リファブチン</u>	<u>リファブチンの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇の報告があり、リファブチンの作用が増強するおそれがある。</u>	<u>本剤はリファブチンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりリファブチンの血中濃度が上昇することがある。</u>
ニフェジピン	ニフェジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。	本剤はニフェジピンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりニフェジピンの血中濃度が上昇することがある。
エプレレノン	エプレレノンの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はエプレレノンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりエプレレノンの血中濃度が上昇することがある。
三酸化ヒ素	QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) を起こすおそれがある。	本剤および三酸化ヒ素は、いずれも QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) を起こすことがある。
フルバスタチン	フルバスタチンの血中濃度が上昇することがある。	本剤はフルバスタチンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりフルバスタチンの血中濃度が上昇することがある。
セレコキシブ	セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。	本剤は <u>これらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。</u>
<u>イブプロフェン</u>	<u>イブプロフェンの血中濃度上昇の報告がある。</u>	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェンタニル	フェンタニルの血中濃度上昇のおそれがある。	本剤はフェンタニルの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害するので、併用によりフェンタニルの代謝が遅れることがある。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状（血管浮腫、顔面浮腫、そう痒等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 血液障害：無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少、白血球減少、貧血等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎不全：急性腎不全等の重篤な腎障害が報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 肝障害：黄疸、肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、肝壊死、肝不全等の肝障害が報告されており、これらの症例のうち死亡に至った例も報告されている。これらの発症と1日投与量、治療期間、患者の性別・年齢との関連性は明らかではない。本剤による肝障害は通常、投与中止により回復している。投与にあたっては、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 意識障害：錯乱、見当識障害等の意識障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 7) 痙攣：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8) 高カリウム血症：高カリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、電解質補正等の適切な処置を行うこと。
- 9) 心室頻拍、QT 延長、不整脈：心室頻拍（torsades de pointes を含む）、QT 延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎

皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
11) 偽膜性大腸炎：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎（初期症状：発熱、腹痛、頻回の下痢）があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度	
	不	明
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇、黄疸	
過敏症 ^{注1)}	発疹	
消化器	嘔気、食欲不振、下痢、腹痛、嘔吐、しゃっくり、腹部不快感、消化不良、鼓腸放屁	
精神・神経系	頭痛、手指のこわばり、めまい	
腎臓	BUN の上昇、クレアチニンの上昇、乏尿	
代謝異常	低カリウム血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖	
血液	好酸球増多、好中球減少	
その他	発熱 ^{注1)} 、浮腫、脱毛、倦怠感、熱感、血管痛、味覚倒錯	

注1) 発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、用量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。[本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[催奇形性を疑う症例報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中に移行することが認められている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 過量投与

(1) 症状：

- 1) 外国の癌患者での過量投与（フルコナゾール 1200～2000 mg/日、経口投与）の症例報告では、フルコナゾール 1600 mg/日投与例において、肝機能検査値上昇がみられた。また、2000 mg/日投与例において、中枢神経系障害（錯乱、嗜眠、見当識障害、不眠、悪夢、幻覚）、多形性紅斑、悪心・嘔吐、肝機能検査値上昇等がみられたとの報告がある。
 - 2) フルコナゾール 8200 mg 経口摂取後、幻覚、妄想行動の症状があらわれ、48 時間の経過観察が行われた結果、症状は回復したとの報告がある（自殺企図例）。
- (2) 処置：1)、2)とも対症療法を行う。フルコナゾールは、大部分が腎から排泄される。3 時間の血液透析により、約 50%が血清より除去される。

9. 適用上の注意

- (1) 調製時：本剤は生理食塩液に溶解してあるため、注射用アムホテリシン B と併用すると白濁を生ずるので混注を避けること。
- (2) 投与速度：静注する場合は、1 分間に 10mL を超えない速度で投与することが望ましい。